

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. Juli 2004 (15.07.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/058281 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 35/78**, A61P 3/06 (74) Anwälte: **ZOUNEK, Nikolai** usw.; Industriepark Kalle-Albert, Rheingastrasse 190-196, 65174 Wiesbaden (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/014713 (81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum:  
22. Dezember 2003 (22.12.2003)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität:  
102 61 067.3 24. Dezember 2002 (24.12.2002) DE
- (71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US*): **NUTRINOVA NUTRITION SPECIALTIES & FOOD INGREDIENTS GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt am Main (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): **HABER, Bernd** [DE/DE]; Steubenstrasse 6, 55126 Mainz (DE). **HAUSMANN, Stephan** [DE/DE]; Herderstrasse 31, 65185 Wiesbaden (DE). **RÜSING, Matthias** [DE/DE]; Lindenthalgürtel 75, 50935 Köln (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO Patent (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Veröffentlicht:  
— mit internationalem Recherchenbericht
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: CHOLESTEROL-REDUCING AGENT CONTAINING AN N-3 FATTY ACID

(54) Bezeichnung: CHOLESTERINSENKENDES MITTEL, ENTHALTEND EINE N-3-FETTSÄURE

(57) Abstract: The invention relates to a cholesterol-reducing active substance combination containing at least one cholesterol-reducing carob product, particularly water-insoluble carob fibers, at least one n-3 fatty acid and at least one cholesterol-reducing active substance. The invention also relates to a method for producing active substance combinations of this type and to the use thereof.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine cholesterinsenkende Wirkstoffkombination, enthaltend mindestens ein cholesterinsenkendes Johannisbrotprodukt, insbesondere wasserunlösliche Johannisbrotfaser, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

## Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend eine n-3-Fettsäure

Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels, enthaltend mindestens ein cholesterinsenkendes Johannisbrotprodukt, insbesondere  
5 Johannisbrotfaser, mindestens eine n-3-Fettsäure sowie mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislaufkrankungen angesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL-Cholesterin, und erhöhten Blutfettwerten dringend geboten. Hierzu wurden bisher verschiedene Lösungsansätze  
15 beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksame Substanzen wie Statine (s. z. B. US-A-4,231,938; US-A-4,444,784; US-A-4,346,227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (s. z. B. US-A-5,998,400; US-A-6,277,831; US-A-6,221,897) oder Gallensäuresequestrantien (s. z. B. US-A-4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter  
20 ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker gezählt werden. Hier ist v. a. die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (s. z.B. WO-A-96/38047, WO-A-99/56558, US-A-6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen zum Verzehr geeignet (z. B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals  
30 in ihrer Anwendung beschränkt. Weitere natürliche cholesterinsenkende Wirkstoffe schließen auch Extrakte aus weiteren pflanzlichen Quellen ein wie z. B. Artischocken-

extrakte, tocotrienolreiche Extrakte, Knoblauch oder Guglipidextrakte.

Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel, senken können. Es ist allgemein bekannt, dass eine ballaststoffreiche Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist. Neben Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw.), das allgemein ballaststoffreich ist, können auch andere Ballaststoffe einen Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und des erhöhten Cholesterinspiegels leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen wie z. B.  $\beta$ -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutcholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

Es sind weiterhin wasserunlösliche Johannisbrotfasern als Lebensmittelkomponenten bekannt, beispielsweise solche, hergestellt nach einem Verfahren gemäß EP-A-0 616 780, die Serumcholesterinwerte, insbesondere das LDL-Cholesterin, signifikant senken können (Zunft et al. 2001, Adv. In Ther. 18: 230-36). Dabei bleibt der HDL-Wert konstant, so dass sich das wichtige LDL/HDL-Verhältnis zum "guten Cholesterin" hin verschiebt und somit das Arterioskleroserisiko abnimmt. Die deutliche Wirkung dieses unlöslichen, nicht viskosen Präparates war umso überraschender, da solche Cholesterinsenkungen im Allgemeinen nur bei viskosen, löslichen Ballaststoffen auftreten.

Zu den weiteren Lebensmittelkomponenten, die zu einer signifikanten Verminderung des Risikos für Herz-Kreislauf-erkrankungen beitragen können, gehören die n-3-Fettsäuren. Es ist bekannt, dass in den meisten Industrienationen die Versorgung mit n-3-Fettsäuren mangelhaft ist. Dagegen ist insbesondere der Gesamtfettanteil in der Ernährung sowie die Zufuhr an gesättigten Fettsäuren und n-6-Fettsäuren zu hoch. Dies beruht auf einer Veränderung unserer Nahrungszusammensetzung, die vor allem in den letzten ca. 150 Jahren stattgefunden hat und die mit dem Auftreten verschie-

dener chronischer (Zivilisations-) Krankheiten, insbesondere Herz-Kreislauf-erkrankungen - der Haupttodesursache in Industrienationen -, korreliert wird. Eine Vielzahl von Studien hat inzwischen gezeigt, dass durch die gezielte Erhöhung der Zufuhr von n-3-Fettsäuren, insbesondere All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA), das Herz-Kreislauf-Risiko signifikant reduziert werden kann [GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico), Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-prevenzione trial. Lancet. 1999;354:447-455; Burr et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intake on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART), The Lancet, 1989, 757-761]. Dementsprechend wird von vielen verschiedenen Organisationen (WHO, FAO, AHA, ISSFAL, British Nutrition Foundation u.v.a.) empfohlen, die Zufuhr von n-3-Fettsäuren signifikant zu erhöhen. Dabei zeigt sich (je nach Empfehlung) eine Versorgungslücke von mindestens 0,5 bis 1,5 g an n-3-Fettsäuren. Die meisten Empfehlungen beziehen sich dabei auf die Zufuhr von n-3-Fettsäuren (insbesondere DHA und EPA) durch den regelmäßigen Verzehr (mindestens 2 x wöchentlich) von fettigem Meeresfisch. Die positiven Effekte zur Reduzierung des Herz-Kreislauf-Risikos durch n-3-Fettsäuren sind zwar oft nicht im Detail klar, werden aber vor allem in Verbindung gebracht mit positiven Auswirkungen auf einige der Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-erkrankungen wie Arteriosklerose, Bluthochdruck, Plasmatriglyceridspiegel, Arrhythmien und Herzfrequenzvariabilität. Interessanterweise scheinen die n-3-Fettsäuren keinen oder nur einen schwachen Einfluss auf einen weiteren der Hauptrisikofaktoren, den Cholesterinspiegel, zu haben. Es wird allenfalls eine geringe Verschiebung des LDL/HDL-Verhältnisses zum "guten Cholesterin" diskutiert (Gylling and Miettinen, Curr Control Trials Cardiovasc Med 2001, 123-128).

Die erreichbaren Effekte liegen bei all diesen Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit Johannisbrotfaser, angereicherte Diät einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei

sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin >300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend. Ebenso kann eine mit n-3-Fettsäuren, insbesondere mit All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), EPA und DHA angereicherte Diät einen wertvollen Beitrag zur allgemeinen Reduzierung des Herzkreislaufrisikos und zur Verbesserung der allgemeinen Gesundheit leisten, aber in vielen Fällen, insbesondere bei erhöhtem Herzkreislaufrisiko (z. B. nach einem Herzinfarkt), ist dies allein nicht ausreichend.

Eine cholesterinsenkende Wechselwirkung zwischen Johannisbrotprodukten, n-3-Fettsäuren und cholesterinsenkenden Wirkstoffen ist nicht bekannt. Allerdings gibt es Hinweise, dass viskose Fasern wie Pektin mit n-3-Fettsäuren einen synergistischen Effekt bei der Cholesterinsenkung haben können (V. Bartz 2002, Ernährung & Medizin 17, 149-150). Da Johannisbrotprodukte, insbesondere Johannisbrotfaser, nicht viskos sind, ist eine cholesterinsenkende Wechselwirkung nicht naheliegend, erst recht keine synergistische. So ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung der wasser-unlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleischs mit dem viskosen Ballaststoff Johannisbrotkernmehl beschrieben worden (Peres-Ollerios et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178). Auch zeigte z. B. eine zusätzliche tägliche Gabe von 56 g Haferkleie zu einer Therapie mit Nicotinsäure keine weitere Absenkung des LDL-Cholesterins (Keenan J.M. et al.: J. Fam. Pract.. 34 (1992), 313-319).

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, auch in Kombination mit anderen Therapiemitteln. Kombinationstherapien zur Erhöhung der Wirksamkeit mit verschiedenen cholesterinsenkenden Wirkstoffen oder auch anderen Therapiemitteln wie z. B. für Herz-Kreislaufferkrankungen sind aufgrund verschiedener gefährlicher Kontraindikationen nicht immer nutzbar. So zeigen z. B. Kombinationen von Fibraten mit Statinen eine erhöhte Gefahr für Myopathiesyndrome, die im Fall von Kombinationen von Cerivastatin mit Gemfibrozil sogar tödlich enden konnten.

Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenken auftreten.

Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenken (z. B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

10 Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an cholesterinsenkenden Mitteln, die bei gleicher oder sogar verbesserter Wirksamkeit die verabreichten Mengen des jeweiligen Wirkstoffes reduzieren und somit die eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und Kosten, insbesondere von Langzeittherapien, verringern.

15 Diese Aufgabe wird gelöst durch Bereitstellen einer Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, mit einem hohen Gehalt an Ballaststoffen, mindestens eine n-3-Fettsäure, sowie mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Dabei tritt bei Applikation der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination neben dem vorher  
20 beschriebenen Effekt der Gesamtcholesterolsenkung eine Verschiebung des Verhältnisses von HDL und LDL hin zum "guten" HDL-Cholesterol ein.

Weiterhin wird diese synergistische Reduktion des Cholesterinspiegels durch die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination in vorteilhafter Weise ergänzt durch den  
25 bekannten positiven Einfluss von n-3-Fettsäuren auf das kardiovaskuläre System (s. o.)

Unabhängig von den bereits beschriebenen positiven Effekten auf die Herzkreislaufgesundheit wird durch die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel mittels einer  
30 erhöhten Zufuhr von n-3-Fettsäuren ein zusätzlicher positiver Effekt auf die Gesundheit erreicht. Eine besondere Rolle spielt dabei die erfindungsgemäß bevorzugt eingesetzte DHA. Weiterhin kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination eine Verar-

mung des Körpers an essentiellen n-3-Fettsäuren ausgleichen, welche erfahrungsgemäß nach Gabe von Ballaststoffen und insbesondere als unerwünschte Nebenreaktion bei einer medikamentösen Behandlung von hohen Cholesterinwerten mit Statinen resultieren kann.

5

Eine Therapie mit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination hat also einen förderlichen Effekt auf die Gesundheit über die eigentliche Herzkreislaufgesundheit hinaus.

- 10      Johannisbrotprodukte im Sinne der Erfindung sind die Johannisbrotfrucht selbst sowie daraus gewonnene Komponenten. Bevorzugt genutzt im Sinne der Erfindung werden Johannisbrotfasern, die durch einen hohen Gehalt an Gesamtballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 985.29, von mindestens 30 Gew.-%, bevorzugt mindestens 60 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-%, (jeweils bezogen auf die
- 15      Trockenmasse) gekennzeichnet sind. Ihr Gehalt an wasserunlöslichen Ballaststoffen, bestimmt nach AOAC-Methode 991.42, beträgt mindestens 25 Gew.-%, bevorzugt mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 70 Gew.-%.

- 20      Für die Herstellung des Johannisbrotfaserproduktes sind insbesondere die Abtrennung der wasserlöslichen Johannisbrotkomponenten vom von den Johannisbrotkernen befreiten Fruchtfleisch und eine Erhitzung zur (partiellen) Denaturierung der kondensierten Tannine notwendig. Weitere Prozessschritte beinhalten Wasch- und Abtrennschritte, Trocknung, Vermahlung und gegebenenfalls Siebung. Man erhält dabei Faserlängen von <250 µm, bevorzugt <150 µm, insbesondere <100 µm.
- 25      Besonders bevorzugt sind die Verfahren nach EP-A-0 616 780 und nach der unveröffentlichten PCT/EP03/08636. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische und moderate triglyceridsenkende Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

- 30      Unter n-3-Fettsäuren (omega-3-Fettsäure, ω-3-Fettsäuren) im erfindungsgemäßen Sinn werden mehrfach ungesättigte langkettige Fettsäuren (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) mit einer Kettenlänge >C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen

verstanden, wobei die erste der mindestens zwei oder mehr Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C3 und C4 konstituiert ist (vergl. hierzu Tabelle 1). Dabei können die n-3-Fettsäuren sowohl als freie Fettsäuren, Ester, Triglyceride, Phospholipide, Glycolipide, Sphingolipide, Wachse oder Sterolester vorliegen oder durch chemische oder biokatalytische Umesterung der Triglyceride z. B. mit Hilfe geeigneter Enzyme (Lipasen) in Form ihrer einwertigen Alkoholester angereichert worden sein. All diese Substanzen sowie Produkte, welche diese Substanzen in Konzentrationen von mindestens 15 Area-% of TFA (s. u.) enthalten, werden im Folgenden unter den Begriffen n-3-Fettsäure oder n-3-Wirkstoffe zusammengefasst, die Begriffe werden synonym verwendet.

Tabelle 1: n-3-Fettsäuren

	IUPAC-Name	Trivialname, Abkürzung
<b>C18:3</b>	All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure	$\alpha$ -Linolensäure ALA
<b>C18:4</b>	All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure	Stearidonsäure
<b>C20:3</b>	All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure	
<b>C20:4</b>	All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure	ETA
<b>C20:5</b>	All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure	EPA, Timnodonic acid
<b>C22:3</b>	All-cis-13,16,19-Docosatriensäure	
<b>C22:5</b>	All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure	DPA Fischöl w-3
<b>C22:5</b>	All-cis-4,7,10,13,16-Docosapentaensäure	DPA Protisten w-6
<b>C22:6</b>	All- cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure	DHA

Bevorzugt im Sinne der Erfindung ist die Verwendung eines n-3-Wirkstoffes mit einem Gehalt an n-3-Fettsäuren von mindestens 20 Area-% of TFA (Area-% beziehen sich auf die AOCS Official Method Ce 1b-89; TFA = Total Fatty Acid). Besonders bevorzugt ist ein Gehalt von mindestens 30 Area-% of TFA, insbesondere von mindestens 40 Area-% of TFA und ganz besonders bevorzugt von mindestens 60 Area-% of TFA.

Weiterhin bevorzugt im Sinne der Erfindung sind Mischungen der verschiedenen



n-3-Wirkstoffe, bevorzugt von mindestens 2 der n-3-Wirkstoffe DHA, EPA und ALA und besonders bevorzugt eine Mischung der n-3-Wirkstoffe DHA und EPA. Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von EPA oder DHA als Hauptbestandteil des n-3-Wirkstoffes, insbesondere die Verwendung von DHA als einzigem n-3-Wirkstoff.

5

Eine geeignete Quelle für eine o. g. Mischung aus EPA und DHA sind Fischöle. Eine geeignete Quelle für ALA sind Pflanzenöle, insbesondere Leinsamenöl oder Hanföl u. a.

10 Besonders bevorzugt sind n-3-Wirkstoffe, welche aus Mikroorganismen isoliert werden. Bevorzugte Mikroorganismen sind Organismen der Stramenopiles (oder Labyrinthulomycota), besonders bevorzugt der Ordnung Thraustochytriales, (Thraustochytriidea) , insbesondere der Gattungen Schizochytrium, Thraustochytrium und Ulkenia, sowie Dinoflagellaten (Dinophyta), bevorzugt Crypthecodinium, insbesondere C.  
15 cohnii., welche sich bevorzugt für die Gewinnung von DHA mit einer Konzentration von mindestens 20 Area-% of TFA, bevorzugt von mindestens 30 Area-% of TFA und besonders bevorzugt von mindestens 40 Area-% of TFA DHA eignen. Dabei wird bezüglich der Herstellung von n-3-Fettsäuren insbesondere Bezug genommen auf die nachfolgenden Veröffentlichungen: WO-A-91/07498, WO-A-91/11918, WO-A-  
20 96/33263 und WO-A-98/03671.

Als weitere Quellen für EPA und/oder DHA bieten sich z. B. auch Mikroalgen wie Euglena (JP-A 60-196157), Nannochloropsis, Phaeodactylum und andere (Tonon et al., Long chain polyunsaturated fatty acid production and partitioning to triacylglycerols  
25 in four microalgae. Phytochemistry 2002, 15-24), aber auch Bakterien an, bevorzugt z. B. Shewanella, Vibrio oder Moritella (Cho und Mo, Screening and characterization of eicosapentaenoic acid-producing marine bacteria, Biotechnology Letters 1999, 215-218; JP-A-2000/245442; JP-A-63-216490, JP-A-2001/309797).

30 Eine weitere mögliche Quelle für n-3-Fettsäuren stellen transgene Organismen, bevorzugt Mikroorganismen und Pflanzen, dar.

Weiterhin können n-3-Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Sinne verwendet werden, welche aus Ölen wie oben beschrieben (z. B. Fischöle, Pflanzenöle oder Öle aus Mikroorganismen) durch verschiedene, dem Fachmann bekannte Methoden (z. B. Chromatographie, Ab- oder Adsorptionsverfahren, Winterisierung etc.) aufgereinigt bzw. aufkonzentriert werden.

Unter cholesterinsenkenden Wirkstoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Wirkstoffe verstanden, die einen erhöhten Cholesterinspiegel (>200 mg/dl), insbesondere LDL-Cholesterolspiegel >130 mg/dl, senken können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass sie spezifisch bestimmte Stoffwechselprozesse beeinflussen und dadurch sekundär zu einer Senkung des LDL-Cholesterins und des Gesamtcholesterins (in der Regel zwischen 10-55 %) führen.

Zu den Wirkstoffen im Sinne der Erfindung zählen cholesterinsenkende Stoffe aus der Gruppe der Statine, der Gallensäurenresorptionsinhibitoren und Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, aber auch die Gruppe der Phytosterine und pflanzlichen Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.

Unter der Wirkgruppe Statine werden Verbindungen wie Lovastatin [s. Abb. 1 unten] (z. B. US-A-4,231,938), Paravastatin (z. B. US-A-4,346,227), Simvastatin [s. Abb. 2 unten] (z. B. US-A 4,444,784), Fluvastatin (z. B. US-A-5,354,772), Atorvastatin (z. B. US-A-5,273,995) oder Cerivastatin (z. B. US-A-5,177,080) verstanden, die spezifisch über eine Hemmung der Cholesterinsynthese (HMG CoA Reduktase Inhibitoren) in der Leber wirken. Diese Wirksubstanzen sind mehrfach beschrieben und werden zur Cholesterinabsenkung als Arzneimittel und zur Therapie (z. B. US-A-6,180,660) breit eingesetzt.

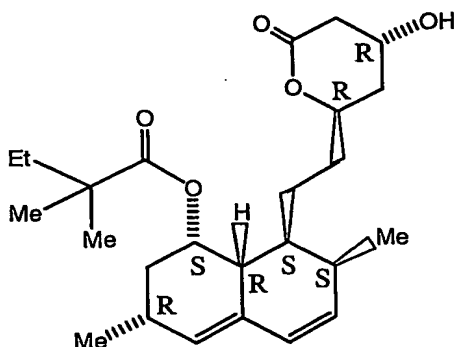


Abb. 1: Lovastatin

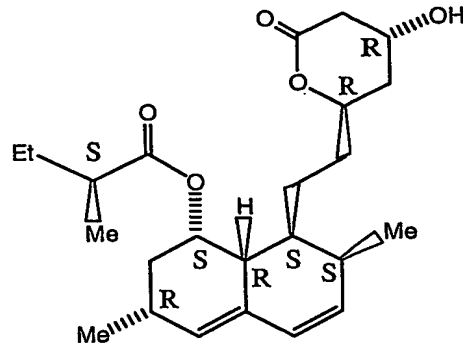


Abb. 2: Simvastatin

- 5 Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor-vermittelten Prozess verhindern. Dies sind insbesondere Benzo-
- 10 thiazepinderivate (z. B. US-A-5,998,400, US-A-6,277,831), Benzothiepin-1,1-dioxid-derivate (z. B. US-A-6,221,897, WO-A-97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß den Abbildungen 3 und 4 unten, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption bewirken.

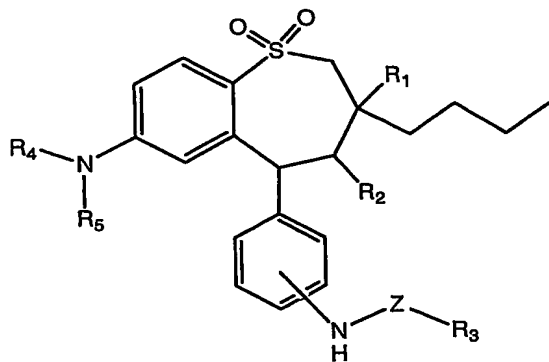


Abb. 3: Benzothiepin-Derivate

(mit  $R = C_6H_4NHZR_3$ ;  $R^1, R^4, R^5 = Me, Et, Pr, Bu$ ;  $R^2 = H, OH, NH_2, Amino(alkyl)$ ;  $R^3 =$  Zuckerrest;  $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-O-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-(C=O)_m$  oder eine kovalente Bindung;  $n = 0$  oder  $1$ ;  $m = 0$  oder  $1$ , sowie deren Salze)

5

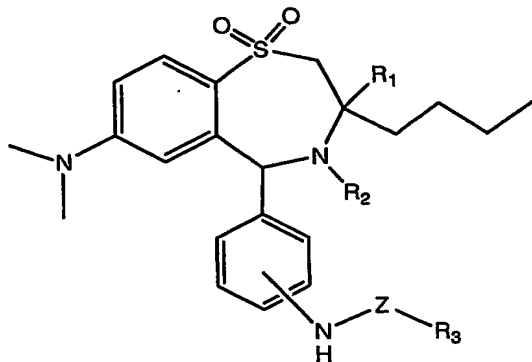


Abb. 4: Benzothiazepin-Derivate

(mit  $R^1 = Me, Et, Pr, Bu$ ;  $R^2 = H, OH$ ;  $R^3 =$  Zuckerrest;  $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-NH-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-O-, -(C=O)_n-(C_0-C_{16})-Alkyl-(C=O)_m$  oder eine kovalente Bindung;  $n = 0$  oder  $1$ ;  $m = 0$  oder  $1$ , sowie deren Salze)

10

15

Gallensäuresequestrantien wirken im Darm als polymere Ionenaustauscherharze spezifisch auf Gallensäuren, aber auch Cholesterin, und führen zu einer verstärkten Exkretion der genannten Stoffe. Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen u. a. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevlam Hydrochlorid. Die beiden genannten Verbindungen zeichnen sich durch eine deutlich schwächere Wirksamkeit aus als Statine oder Inhibitoren der Gallensäureresorption.

20

Cholesterinabsorptionsinhibitoren sind Wirkstoffe, die im Darm den Rezeptor-vermittelten Transport von Cholesterin inhibieren und somit die Ausscheidung des Cholesterins erhöhen, was letztendlich zu einer moderaten Absenkung der Serumcholesterinspiegel führt. Dazu zählen insbesondere Hydroxy-substituierte

Azetidinon-Cholesterinabsorptionsinhibitoren der Gruppe 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(R)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und ihre pharmakologisch wirksamen Salze oder auch substituierte  
5  $\beta$ -Lactam-Cholesterinabsorptionsinhibitoren (z. B. WO-A-95/35277, WO-A-02/058733, WO-A-02/50060).

Zur Gruppe der Fibrate gehören u. a. Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clinofibrat, Binifibrat, Lifibrol, Fenofibrat, Gemfibrozil oder Etofibrat. Je  
10 nach Krankheitsbild haben Fibrate eine moderat senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin bei leichter Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte. Serumtriglyderide werden durch Fibrate stärker beeinflusst.

Nicotinsäurederivate im Sinne der Erfindung sind natürliche oder synthetisch hergestellte Nicotinsäure, ihre Ester oder synthetischen Derivate wie z. B. Niceritrol, Nicofuranose,  $\beta$ -Pyridylcarbinol oder Acipimox. Diese Substanzgruppe hat einen  
15 moderaten Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin bei gleichzeitig verbesserten HDL-Cholesterinspiegeln.

Unter Phytosterinen im Sinne der Erfindung werden 4-Demethylsterine, 4-Monomethylsterine und 4,4-Dimethylsterine und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an Phytosterinen verstanden. Dazu zählen  $\beta$ -Sitosterol, Campesterol, Stigmatosterol, Brassicasterol, Desmosterol, Chalinosterol, Poriferasterol, Clionasterol und alle ihre natürlichen oder synthetischen oder isomeren  
20 Derivate. Unter pflanzlichen Stanolen werden hydrierte Pflanzensterine verstanden wie z. B. Campestanol, Sitostanol und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an pflanzlichen Stanolen.  
25

Weitere pflanzliche Extrakte mit cholesterinsenkennder Wirkung schließen u. a. Artischockenextrakte und Extrakte aus Knoblauch und Guggulipid mit ein. Sie wurden  
30 schon lange als Naturheilmittel eingesetzt und zeigen moderate Wirksamkeit auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel.

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten ein Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff und mindestens eine n-3-Fettsäure. Darüber hinaus können die cholesterinsenkenden Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten. Die Kombination eines Johannisbrotproduktes, insbesondere Johannisbrotfaser, mit mindestens einer n-3-Fettsäure und mindestens einem Wirkstoff kann auch in Form von zwei oder mehreren verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Johannisbrotprodukte, insbesondere die Johannisbrotfaser, und für die n-3-Fettsäuren gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Fruchtriegel oder Getränkepulver an. Darüber hinaus ist auch der direkte Zusatz des Johannisbrotproduktes, insbesondere der Johannisbrotfaser, und der n-3-Fettsäuren in Lebensmittel eigener Herstellung sowie ein Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel-typischer Form (u. a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich, während die Wirkstoffe eher in Arzneimittel-typischer Weise verabreicht werden (u. a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate usw.).

Die erfindungsgemäßen diätetischen Lebensmittel enthalten die Lebensmittelkomponenten in Mengen, die bei 2- bis 4maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforderlich sind.

Das Johannisbrotprodukt oder die Johannisbrotfaserkomponente ist in den erfindungsgemäßen Produkten in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken bzw. das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an Johannisbrotfaser kann dabei im Bereich von 1 - 25 g, üblicherweise von 5 - 15 g, liegen.

Die n-3-Fettsäuren sind in den erfindungsgemäßen Produkten in Konzentrationen enthalten, die in Synergie mit den oben beschriebenen Johannisbrotprodukten eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken und das HDL/LDL-Verhältnis in positiver Weise beeinflussen. Die Tagesdosis an n-3-Fettsäuren kann dabei im Bereich von 50

mg bis 10 g, üblicherweise von 100 mg bis 5 g und bevorzugt von 200 mg bis 2 g liegen.

5       Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren werden in diesen Mengen in Kombination mit den tagesüblichen Dosen der Wirkstoffe eingesetzt, wenn eine besonders weitgehende Reduktion des Cholesterinspiegels angestrebt wird. Für die bisher für Einzelanwendung notwendigen Konzentrationen an Wirkstoffen können die Einsatzkonzentrationen aufgrund von Synergien um bis zu 50-90% reduziert werden. Die ggf. vorhandenen Additive können in Konzentrationen zweckmäßigerweise von 1-90 Gew.-%, insbesondere von 10-60 Gew.-%, (bezogen auf die  
10       jeweilige Zubereitungsform) zugesetzt werden.

Die Aufnahme der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann zu einem bestimmten Tageszeitpunkt erfolgen oder über den Tag verteilt, wobei die Mengenverhältnisse  
15       von Wirkstoff, Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäure bei der Aufnahme kleinerer Dosen den oben genannten Verhältnissen entsprechen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel kann bevorzugt so verfahren werden,  
20       dass die gewünschten Mengen an Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, n-3-Fettsäuren und Wirkstoff miteinander gemischt werden, sprühgetrocknet werden, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert werden. Des Weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen, aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden. Die  
25       n-3-Fettsäuren können der Mischung in reiner Form oder verkapselt bzw. mikroverkapselt zugesetzt werden, wobei zur Verkapselung bzw. Mikroverkapselung alle dem Fachmann geläufige Verfahren wie Coazervation, Sprühtrocknung oder Wirbelschicht-trocknung genutzt werden können. Auch ein Einschluss in Liposome oder Micellen ist möglich.

30       Weiterhin können die n-3-Fettsäuren der Mischung in einer Form zugegeben werden, welche eine kontinuierliche (retardierende) Freisetzung der Fettsäuren im Körper

erlaubt. Geeignete Verfahren zur Herstellung dieser "slow release"-Formulierungen sind beispielsweise Coatingverfahren oder die Verwendung geeigneter Kapselmatrices bei der (Mikro)Verkapselung.

- 5 Weiterhin kann das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, selbst als Träger oder Matrix für die n-3-Fettsäuren eingesetzt werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannis-  
10 brotfaser, n-3-Fettsäuren und cholesterinsenkenden Wirkstoffen zu einer deutlich stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels führt, als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten. Überraschend dabei ist, dass die zusätzliche Gabe von Johannisbrotprodukten, insbesondere Johannisbrotfaser, und n-3-Fettsäuren zu den Wirkstoffen die Aktivität der Wirkstoffe nicht durch  
15 unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung der drei Stoffgruppen erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterinspiegels als bisher zu erreichen oder Effekte in  
20 vergleichbarer Höhe wie bisher, jedoch mit geringeren Wirkstoffmengen, zu erzielen. Insbesondere können somit unerwünschte Nebenwirkungen, welche häufig bei der Verabreichung von cholesterinsenkenden Wirkstoffen auftreten, vermindert oder gänzlich vermieden werden. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination stellt damit  
25 einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen werden zweckmäßigerweise in einer geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten Zube-  
30 reitung eingesetzt. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung, aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche



Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z. B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich aber auch getrennt in Form einer Arzneimittelzubereitung des Wirkstoffs und in Form eines das Johannisbrotprodukt, insbesondere Johannisbrotfaser, und die n-3-Fettsäuren enthaltenden Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Insbesondere kann dabei das Johannisbrotprodukt, insbesondere die Johannisbrotfaser, als Träger der n-3-Fettsäuren eingesetzt werden. Weiterhin ist die getrennte Gabe von zwei Lebensmitteln oder Nahrungsergänzungsmitteln möglich, wobei das eine Lebensmittel oder Nahrungsergänzungsmittel das Johannisbrotprodukt und das andere die n-3-Fettsäure(n) enthält. Für den Wirkstoff kommen dabei die gängigen Arzneimitteldarreichungsformen wie Tablette, Kapsel, Lösung zur Einnahme als Tropfen oder aufzulösende pulverförmige Zubereitung oder Granulate in Frage. Bei dieser Kombinationstherapie eignet sich als Lebensmittel grundsätzlich jedes Lebensmittel, in das das Johannisbrotprodukt und die n-3-Fettsäure eingearbeitet werden können, wobei sich Grenzen aus den Eigenschaften der Lebensmittelkomponente wie aus dem vorgesehenen Verwendungszweck ergeben. Besonders geeignet wären demnach Lebensmittel auf Getreidebasis wie Backwaren, Cerealien, Snack- und Fruchtriegel, Desserts, spezielle Diätzubereitungen wie Getränke und insbesondere Pulvergetränke auf der Basis von Milch, Fruchtkonzentraten oder -pulvern, Kohlenhydraten oder Zuckeralkoholen. Bei Phytosterinen und Pflanzenstanolen kommen darüber hinaus fetthaltige Lebensmittel in Frage wie z. B. Pflanzenstreichfette, Dressings und Milchprodukte.

Im Folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels erläutert.

**Beispiel**

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

- |   |                                                                         |        |
|---|-------------------------------------------------------------------------|--------|
|   | Lovastatin (MSD Sharp and Dome GmbH, D-85540 Haar)                      | 10 mg  |
| 5 | Johannisbrotfaser (Caromax <sup>®</sup> , Nutrinova, Frankfurt)         | 3 g    |
|   | DHA-reiches Algenöl (DHA-Gehalt 43 Area-% of TFA; Nutrinova, Frankfurt) | 150 mg |
|   | Xanthan (Stabilisator)                                                  | 150 mg |
|   | Vanillin                                                                | 15 mg  |
- 10 Das Präparat in 150 ml lauwärmer Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

\* \* \* \* \*

## Patentansprüche

- 1) Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.
- 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes Produkt ist.
- 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Johannisbrotprodukt Johannisbrotfaser ist.
- 4) Mittel nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Johannisbrotfaser in Wasser unlöslich ist.
- 5) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure eine mehrfach ungesättigte Fettsäure mit einer Kettenlänge >C12 mit mindestens zwei Doppelbindungen ist oder deren Ester, Triglycerid, Phospholipid, Glycolipid, Sphingolipid, Wachs oder Sterolester ist.
- 6) Mittel nach Anspruch 5, wobei die erste der mindestens zwei Doppelbindungen, ausgehend vom Alkylende, zwischen den Kohlenstoffatomen C<sub>3</sub> und C<sub>4</sub> konstituiert ist.
- 7) Mittel nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure ausgewählt ist aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: All-cis-9,12,15-Octadecatriensäure (ALA), All-cis-6,9,12,15-Octadecatetraensäure, All-cis-11,14,17-Eicosatriensäure, All-cis-8,11,14,17-Eicosatetraensäure, All-cis-5,8,11,14,17-Eicosapentaensäure (EPA), All-cis-13,16,19-Docosatriensäure, All-cis-7,10,13,16,19-Docosapentaensäure (DPA) und All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA).

- 8) Mittel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure All-cis-4,7,10,13,16,19-Docosahexaensäure (DHA) ist.
- 5 9) Mittel nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die n-3-Fettsäure nicht derivatisiert ist.
- 10 10) Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Statine, Inhibitoren der Gallensäurenresorption, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibraten, Nicotinsäurederivaten, Gallensäurensequestrantien, Phyto-sterinen, pflanzlichen Stanolen sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.
- 15 11) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat enthaltend mindestens ein Johannisbrotprodukt, mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff in getrennten Darreichungsformen.
- 20 12) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 11, bei dem das Johannisbrotprodukt und die n-3-Fettsäure in einem Lebensmittel enthalten sind.
- 25 13) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 11, bei dem der Wirkstoff in einem Lebensmittel oder einem Arzneimittel enthalten ist.
- 14) Verfahren zur Herstellung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens ein Johannisbrotprodukt und mindestens eine n-3-Fettsäure und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.
- 30 15) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 als Arzneimittel.
- 16) Verwendung nach Anspruch 12 als cholesterinsenkendes Arzneimittel.

20

- 17) Verwendung nach Anspruch 12 zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.
- 18) Verwendung nach Anspruch 12 zur positiven Verschiebung des HDL/LDL-Verhältnisses.
- 19) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Zusatzversorgung mit n-3-Fettsäuren.
- 20) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung von "pet food" als "heart food" für Haustiere.

\* \* \* \* \*

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14713

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 7 A61K35/78 A61P3/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, PASCAL

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 616 780 A (COMPANIA GENERAL DEL ALGARROBO) 28 September 1994 (1994-09-28) claims	1-20
Y	EP 1 203 535 A (IND AGRICOLAS DE MALLORCA S A ;UNI DE LES ILLES BALEARS (ES)) 8 May 2002 (2002-05-08) paragraph '0006!	1-20
Y	WO 02 43659 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;BENDICH ADRIANNE (US)) 6 June 2002 (2002-06-06) claims	1-20
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 April 2004

Date of mailing of the international search report

23/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thalmair, M

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/14713

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>DATABASE WPI Section Ch, Week 198717 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 1987-118804 XP002276669 &amp; JP 62 061925 A (RIKEN KAGAKU KOGYO KK), 18 March 1987 (1987-03-18) abstract</p>	1-20
Y	<p>ST-ONGE MARIE-PIERRE ET AL: "Consumption of a diet containing medium chain triglycerides, phytosterols and flaxseed oil for 28 d decreases blood lipid parameters compared to a diet containing olive oil" FASEB JOURNAL, vol. 16, no. 4, 20 March 2002 (2002-03-20), page A636 XP009028412 Annual Meeting of the Professional Research Scientists on Experimental Biology; New Orleans, Louisiana, USA; April 20-24, 2002 ISSN: 0892-6638 the whole document</p>	1-20
Y	<p>DREXEL H ET AL: "Therapy of hyperlipoproteinemia!" SCHWEIZERISCHE RUNDSCHAU FUR MEDIZIN PRAXIS = REVUE SUISSE DE MEDECINE PRAXIS. SWITZERLAND 27 APR 1993, vol. 82, no. 17, 27 April 1993 (1993-04-27), pages 506-509, XP009028411 ISSN: 1013-2058 Tabelle page 508</p>	1-20
Y	<p>FARMER J A ET AL: "Choosing the right lipid-regulating agent: A guide to selection" DRUGS 1996 NEW ZEALAND, vol. 52, no. 5, 1996, pages 649-661, XP009028410 ISSN: 0012-6667 page 652; table 3</p>	1-20

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/14713

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
  
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐  
☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.



## Continuation of Box I, 2

The current claims 1, 11 and 14 relate to an active substance characterized by a desirable property or characteristic, namely its cholesterol-lowering effect. Therefore the claims encompass all products, etc. that have an effect with this characteristic or property, but the application provides support by the description (PCT Article 5) for only a limited number of such products. In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Moreover, the claims also lack the requisite clarity (PCT Article 6) since they attempt to define the active substance by the desired result. This lack of clarity is also such that it is impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore the search was directed to the parts of the claims that appear to be clear, supported or disclosed in the above sense, that is the parts concerning the active substances indicated on page 9, paragraph 3, of the description, i.e. statins, gallic acid resorption inhibitors, gallic acid sequestrants, cholesterol absorption inhibitors, fibrates, nicotinic acid derivatives, phytosterins, plant stanols and cholesterol-lowering plant extracts.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14713

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0616780	A	28-09-1994	ES 2060543 A1 AT 202676 T DE 69427605 D1 DE 69427605 T2 DK 616780 T3 EP 0616780 A2 GR 3036791 T3 PT 616780 T US 5609905 A US 5856313 A	16-11-1994 15-07-2001 09-08-2001 29-05-2002 15-10-2001 28-09-1994 31-01-2002 28-12-2001 11-03-1997 05-01-1999
EP 1203535	A	08-05-2002	ES 2152899 A1 CA 2375969 A1 EP 1203535 A1 US 2002136817 A1 WO 0105249 A1	01-02-2001 25-01-2001 08-05-2002 26-09-2002 25-01-2001
WO 0243659	A	06-06-2002	AU 3651102 A CA 2427618 A1 EP 1339429 A2 WO 0243659 A2	11-06-2002 06-06-2002 03-09-2003 06-06-2002
JP 62061925	A	18-03-1987	JP 1827815 C JP 5035132 B	28-02-1994 25-05-1993



## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	<p>DATABASE WPI  Section Ch, Week 198717  Derwent Publications Ltd., London, GB;  Class B04, AN 1987-118804  XP002276669  &amp; JP 62 061925 A (RIKEN KAGAKU KOGYO KK),  18. März 1987 (1987-03-18)  Zusammenfassung</p>	1-20
Y	<p>ST-ONGE MARIE-PIERRE ET AL: "Consumption  of a diet containing medium chain  triglycerides, phytosterols and flaxseed  oil for 28 d decreases blood lipid  parameters compared to a diet containing  olive oil"  FASEB JOURNAL,  Bd. 16, Nr. 4, 20. März 2002 (2002-03-20),  Seite A636 XP009028412  Annual Meeting of the Professional  Research Scientists on Experimental  Biology; New Orleans, Louisiana, USA; April  20-24, 2002  ISSN: 0892-6638  das ganze Dokument</p>	1-20
Y	<p>DREXEL H ET AL: "Therapy of  hyperlipoproteinemia!"  SCHWEIZERISCHE RUNDSCHAU FÜR MEDIZIN  PRAXIS = REVUE SUISSE DE MEDECINE PRAXIS.  SWITZERLAND 27 APR 1993,  Bd. 82, Nr. 17,  27. April 1993 (1993-04-27), Seiten  506-509, XP009028411  ISSN: 1013-2058  Tabelle  Seite 508</p>	1-20
Y	<p>FARMER J A ET AL: "Choosing the right  lipid-regulating agent: A guide to  selection"  DRUGS 1996 NEW ZEALAND,  Bd. 52, Nr. 5, 1996, Seiten 649-661,  XP009028410  ISSN: 0012-6667  Seite 652; Tabelle 3</p>	1-20

**Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)**

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich \_\_\_\_\_
2. ☒ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,  
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
**siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210**
3. ☐ Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

**Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)**

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. \_\_\_\_\_
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: \_\_\_\_\_

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.2

Die geltenden Patentansprüche 1, 11, 14 beziehen sich auf einen Wirkstoff, der charakterisiert ist durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich seine cholesterinsenkende Wirkung. Die Patentansprüche umfassen daher alle Produkte etc., die eine Wirkung mit dieser Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Produkte liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, den Wirkstoff über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Wirkstoffe angegeben auf S. 9, 3. Absatz der Beschreibung, i.e. Statine, Gallensäureresorptionsinhibitoren, Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, Phytosterine, pflanzliche Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/14713

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0616780 A	28-09-1994	ES 2060543 A1 AT 202676 T DE 69427605 D1 DE 69427605 T2 DK 616780 T3 EP 0616780 A2 GR 3036791 T3 PT 616780 T US 5609905 A US 5856313 A	16-11-1994 15-07-2001 09-08-2001 29-05-2002 15-10-2001 28-09-1994 31-01-2002 28-12-2001 11-03-1997 05-01-1999
EP 1203535 A	08-05-2002	ES 2152899 A1 CA 2375969 A1 EP 1203535 A1 US 2002136817 A1 WO 0105249 A1	01-02-2001 25-01-2001 08-05-2002 26-09-2002 25-01-2001
WO 0243659 A	06-06-2002	AU 3651102 A CA 2427618 A1 EP 1339429 A2 WO 0243659 A2	11-06-2002 06-06-2002 03-09-2003 06-06-2002
JP 62061925 A	18-03-1987	JP 1827815 C JP 5035132 B	28-02-1994 25-05-1993